

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Veregen 100 mg/g mast

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 g masti obsahuje 100 mg suchého čištěného extraktu ze zeleného čaje - *Camelliae sinensis* folii viridis extractum siccum raffinatum (24-56:1), což odpovídá: 55–72 mg epigallocatechiny gallate. První extrakční rozpouštědlo: voda

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden g masti obsahuje: propylenglykol-monopalmitostearát
50 mg isopropyl-myristát 350 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Mast

Hnědá hladká mast, bez hrubozrnných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Veregen je indikován ke kožní léčbě externích genitálních a perianálních bradavic (*condylomata acuminata*) u imunokompetentních pacientů od 18 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování pro dospělé

Celková jednorázová dávka až 250 mg přípravku Veregen se aplikuje třikrát denně na všechny externí genitální a perianální bradavice (750 mg celková denní dávka), což odpovídá proužku masti o velikosti 0,5 cm.

Délka používání

Léčba přípravkem Veregen má pokračovat, až do úplného vymizení všech bradavic, avšak ne déle než 16 týdnů celkem (max. délka trvání), a to i v případě, že se během tohoto léčebného období vytvoří nové bradavice.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Veregen u dětí a dospívajících do 18 let dosud nebyla stanovena. Údaje nejsou k dispozici.

Starší pacienti

Počet starších pacientů dosud léčených přípravkem Veregen není dostatečný, aby bylo možné stanovit, zda mají na léčbu jinou odezvu než mladší pacienti.

Pacienti s poruchou funkce jater

Pacienti se závažnou dysfunkcí jater (např. zvýšené hodnoty jaterních enzymů, bilirubinu, INR), nemají používat přípravek Veregen kvůli nedostatku údajů o bezpečnosti (viz bod 4.4 a 4.8).

Způsob podání

Malé množství přípravku Veregen se má nanést pomocí prstů na každou bradavici a lehce poklepat, aby bylo zajištěno úplné pokrytí bradavic tenkou vrstvou masti (celkem max. 250 mg pro všechny bradavice/na jednorázovou dávku).

Mast aplikujte pouze na postižené oblasti; nesmí se aplikovat do vaginy, močové trubice nebo anu.

Neaplikujte na sliznice.

Pouze kožní podání.

Pokud dojde k vynechání jedné dávky, má pacient pokračovat v normálním léčebném režimu.

Doporučuje se umýt si ruce před a po použití přípravku Veregen. Není nutné smývat mast z ošetřené oblasti před další aplikací.

Přípravek Veregen se má z ošetřené oblasti smýt před sexuálním stykem.

Pacientky, které používají tampony, by měly tampon zavádět před aplikací přípravku Veregen.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zamezte kontaktu s očima, nosní sliznicí, rty a ústy.

Přípravek Veregen se nemá používat na otevřené rány, porušenou nebo zanícenou kůži.

Léčba přípravkem Veregen se nedoporučuje, dokud se kůže zcela nezhojí po předchozí chirurgické nebo farmakologické léčbě.

K léčbě uretrálních, intra-vaginálních, cervikálních, rektálních nebo intra-análních bradavic nebyl přípravek Veregen hodnocen a nesmí se k léčbě těchto onemocnění používat.

Pacientky s genitálními bradavicemi v oblasti vulvy mají mast používat opatrně, protože léčba je v této oblasti častěji provázena závažnými lokálními nežádoucími účinky (viz bod 4.8). Je nutné zabránit náhodné aplikaci do pochvy. V případě náhodné aplikace do pochvy mast ihned vymyjte teplou vodou a jemným mýdlem.

Pacienti bez obřízky, kteří léčí bradavice pod předkožkou, mají denně předkožku stahovat a tuto oblast mýt, aby zamezili vzniku fimózy. Objeví-li se první známky striktury (např. ulcerace, indurace nebo zhoršení obtíží při přetahování předkožky), je třeba léčbu ukončit.

Během léčby se mohou objevit nové bradavice.

Až do úplného vymizení všech bradavic je třeba používat kondom, protože přípravek Veregen virus HPV neeliminuje a nebrání přenosu nemoci.

Přípravek Veregen může nepříznivě ovlivňovat odolnost kondomů a vaginálních pesarů. Před použitím kondomu a vlastním sexuálním stykem se má proto mast z ošetřené oblasti umýt. Je třeba zvážit další antikoncepční metody.

Je-li sexuální partner pacienta/pacientky infikován, je vhodná léčba sexuálního partnera jako prevence opakované infekce pacienta/pacientky.

Ošetřenou oblast nevystavujte slunečnímu nebo UV záření, neboť přípravek Veregen nebyl za těchto podmínek testován.

Použití okluzivního obvazu je třeba se vyvarovat (*viz bod 4.8*).

Přípravek Veregen zabarvuje oblečení a ložní prádlo.

Velmi časté jsou mírné lokální kožní reakce, jako erytém, pruritus, podráždění (většinou pálení), bolest a edém v místě aplikace, které by však neměly vést k přerušení léčby. Po prvních týdnech léčby by se měly zmírnit (*viz bod 4.8*).

Přerušení léčby může být indikováno v případě intenzivnějších lokálních kožních reakcí způsobujících nepříjemné nepříjemné pocity nebo v případě zvýšení jejich závažnosti, nebo pokud jsou provázeny reakcemi lymfatických uzlin. Léčba přípravkem Veregen se může obnovit, jakmile se kožní reakce zmírní.

V případě, že se objeví vesikulární lokální reakce, má být pacientovi doporučeno poradit se s lékařem, aby vyloučil genitální herpetickou infekci.

Účinnost a bezpečnost u pacientů užívajících imunomodulační léčivé přípravky nebyla zkoumána. Tito pacienti nemají přípravek Veregen používat.

Bezpečnost a účinnost léčby delší než 16 týdnů, nebo probíhající ve více léčebných cyklech, nebyla zkoumána.

Pacienti se závažnou dysfunkcí jater (např. zvýšené hodnoty jaterních enzymů, bilirubinu, INR), nemají používat přípravek Veregen kvůli nedostatku údajů o bezpečnosti (*viz bod 4.8*).

Přípravek Veregen obsahuje propylenglykol-monopalmitostearát, který může způsobovat podráždění kůže a isopropyl-myristát, který může působit podráždění kůže a zvyšovat její citlivost.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

V oblasti s bradavicemi je třeba se vyvarovat současného použití další topické léčby (např. sedací koupele, lokální aplikace zinku nebo vitaminu E atd.).

Je třeba se vyvarovat současného užívání vysokých dávek perorálních přípravků s obsahem extraktu listů zeleného čaje (doplňky stravy) (*viz bod 4.8*).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Veregen těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (*viz bod 5.3*).

Z preventivních důvodů se nedoporučuje podávání přípravku Veregen v těhotenství, přestože jsou očekávány minimální systémové projevy epigallokatechin-gallátu po kožní aplikaci přípravku Veregen.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Veregen nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit.

Žádné účinky na kojeného novorozence/kojence nejsou předpokládány, neboť jsou očekávány minimální systémové projevy epigallokatechin-gallátu po kožní aplikaci přípravku Veregen.

Fertilita

Neexistuje žádný důkaz o vlivu na fertilitu u potkana po kožním podání (u samců) a vaginálním podání (u samic) (*viz bod 5.3*).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Je však nepravděpodobné, že bude mít přípravek Veregen vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V pivotních klinických studiích bylo kožním podáním přípravku Veregen 10% mast léčeno 400 osob. (Dalších 397 osob bylo léčeno přípravkem Veregen 15% mast). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léčiva byly lokální kožní reakce a reakce v místě aplikace přípravku. Tyto nežádoucí účinky se vyskytly celkem u 83,5 % pacientů. Nejčastěji byly pozorovány reakce jako erytém, pruritus, podráždění (většinou pálení), bolest, edém, vředy, indurace a puchýře. Lokální reakce byly mírné intenzity u 24,8 % pacientů, střední intenzity u 32,0 % pacientů (muži 36,3 %/ženy 27,1 %); závažné reakce byly hlášeny u 26,8 % pacientů minimálně jednou během léčby (muži 20,8 %/ženy 33,5 %). Z těchto pacientů, u kterých se objevil minimálně jeden závažný lokální nežádoucí účinek související s léčbou, bylo 26,3 % (87/331) osob s výlučně genitálními bradavicemi, 23,1 % (6/26) osob s análními bradavicemi a 32,6 % (14/43) osob s análními a genitálními bradavicemi.

Mírné lokální kožní reakce souvisejí s mechanismem účinku přípravku a nemají vést k přerušení léčby.

U pacientek s bradavicemi v oblasti vulvy byl zaznamenán vyšší výskyt lokálních kožních reakcí a reakcí v místě aplikace.

Čtyři ženy (1 %) přerušily léčbu z důvodu bolesti v místě aplikace, znecitlivění a dermatitidy. Jedna žena (0,3 %) přerušila léčbu přípravkem Veregen z důvodu pálení v oblasti perinea, bolesti a svědění.

U jedné pacientky byla hlášena závažná vulvovaginitida při léčbě přípravkem Veregen.

Fimóza se objevila u 1,9 % (4/212) mužů bez obřízky.

V jedné studii hodnotící kožní senzibilizaci byla pozorována hypersensitivita u 5/209 osob (2,4 %).
V případě hypersensitivity na přípravek Veregen má být léčba ukončena.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky (hlášené před a po uvedení přípravku na trh), které alespoň pravděpodobně souvisejí s léčbou přípravkem Veregen jsou uvedeny v tabulce podle tříd orgánových systémů. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$).

	Velmi časté	Časté	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Lokální reakce v místě aplikace jako erytém, pruritus, podráždění/pálení,	Lokální reakce v místě aplikace jako exfoliace, výtok, krvácení a otok	Lokální reakce v místě aplikace změna barvy kůže, nepříjemné pocity, suchá kůže, eroze, fisury, hyperestezie, znecitlivění,
	bolest, vřed, edém, indurace a puchýře		jizvení, uzlina, dermatitida, hypersensitivita, lokální nekróza, papuly a ekzém
Poruchy krve a lymfatického systému	-	Ingvinální lymfadenitida/lymfadenopatie	-
Infekce a infestace	-	-	Infekce v místě aplikace, pustuly v místě aplikace, genitální herpetická infekce, stafylokoková infekce, uretritida, vaginální kandidóza, vulvovaginitida
Poruchy ledvin a močových cest	-	-	Dysurie, urgentní močení, polakisurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	-	Fimóza	Balanitida, dyspareunie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	-	-	Vyrážka a papulární vyrážka

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány pouze při použití vyšší síly (Veregen 15% mast).

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$):

Pyodermie, vulvitida, stenóza ústí močové trubice a vaginální výtok.

Nežádoucí účinky se vyskytují s vyšší incidencí za okluzivních podmínek (*viz bod 4.4*).

Časový průběh lokálních reakcí

Maximální průměrná závažnost lokálních reakcí byla pozorována v prvních týdnech léčby.

Klasifikační hledisko

Údaje z literatury popisují případy hepatotoxicity po perorálním užití vysokých dávek extraktů zeleného čaje. Klinické studie, údaje postmarketingového sledování a neklinických studií na přípravku Veregen neprokázaly žádný nežádoucí účinek na funkci jater. Nicméně pro zlepšení databáze bezpečnosti přípravku Veregen mají být jakékoliv příznaky jaterní dysfunkce během léčby přípravkem Veregen oznámeny držiteli rozhodnutí o registraci léčivého přípravku.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování. V případě náhodného perorálního požití je indikována symptomatická léčba. Specifické antidotum přípravku Veregen neexistuje. Zkušenosti s perorálním podáním přípravku nejsou k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Chemoterapeutika pro lokální aplikaci, virostatika

ATC kód: D06BB12

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Mechanismus účinku extraktu z listu zeleného čaje není znám. Jak je patrné z neklinických studií, extrakt z listu zeleného čaje účinkuje inhibicí růstu aktivovaných keratinocytů a antioxidantními účinky v místě aplikace. Klinický význam těchto zjištění není znám.

Klinická účinnost a bezpečnost

Výsledky dvou nezávislých pivotních studií fáze III účinnosti a bezpečnosti u imunokompetentních pacientů ve věku 18 let a starších prokázaly, že léčba přípravkem Veregen aplikovaná 3krát denně po dobu 16 týdnů byla významně účinnější než placebo, což bylo potvrzeno úplným viditelným vymizením všech genitálních a perianálních bradavic (tj. bradavic, které byly přítomné již před léčbou a bradavic, které se vytvořily během léčby).

V obou studiích představovala průměrná počáteční plocha bradavic 48,5 mm² (v rozmezí 12 až 585 mm²), průměrný výchozí počet bradavic byl 6 (v rozmezí 2 až 30).

Průměrné použité dávkování bylo 456,1 mg/den (v rozmezí 23,8 až 1 283 mg/den).

Ze 401 pacientů léčených přípravkem Veregen došlo k úplnému vymizení všech bradavic u 52,4 % (obě pohlaví dohromady) oproti 35,3 % u 207 pacientů léčených placebem (poměr šancí: 2,0 [95 % interval spolehlivosti 1,4 až 2,9]; $p < 0,001$). (ITT-analýza; chybějící hodnoty nahrazeny posledními pozorovanými hodnotami (last observation carried forward), pacienti s chybějícími hodnotami zařazení do skupiny “nekompletní vymizení”).

U pacientek žen byla míra vymizení všech bradavic 60,8 % v porovnání s 43,8 % žen léčených placebem ($p = 0,001$).

U mužských pacientů byla míra vymizení všech bradavic 44,8 % v porovnání s 28,8 % muži léčenými placebem ($p = 0,005$).

U pacientů léčených přípravkem Veregen, kteří studie dokončili, byla míra vymizení všech bradavic 60,7% [210/346] (obě pohlaví) v porovnání s 44,2% [73/165] pacientů léčených placebem.

U pacientů léčených přípravkem Veregen byla průměrná doba do úplného vymizení všech bradavic 16 týdnů. V průběhu 3 měsíců následného pozorování po léčbě byla u pacientů s úplným vymizením bradavic incidence viditelného opakovaného výskytu 6,5 % (13/201) u pacientů léčených přípravkem Veregen a 5,8 % (4/69) u pacientů léčených placebem.

Profil bezpečnosti viz body 4.8 a 5.3.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Na základě ucelených údajů ze studie vlivu (lokální aplikace přípravku Veregen 15% mast a nápojů s obsahem zeleného čaje) lze očekávat, že systémový vliv katechinů po kožní aplikaci přípravku Veregen 15% mast nepřesahuje systémový vliv zjevný při perorální konzumaci zeleného čaje. Po kožní aplikaci 750 mg přípravku Veregen 15% mast (s obsahem 72 mg epigallokatechin-gallátu (EGCG), hlavního katechinu obsaženého v léčivém přípravku Veregen 15% mast) je hladina c_{\max} EGCG v plazmě přibližně 7 ng/ml s nejvýše naměřenou hodnotou 7,34 ng/ml. Tato hodnota byla zjištěna pouze u jednotlivých pacientů. Proto není důvod předpokládat, že po lokální aplikaci přípravku Veregen 15% mast bude systematický systémový vliv katechinů vyšší než při perorální konzumaci zeleného čaje jako celosvětově uznávaného nápoje. C_{\max} pro EGCG uváděná v literatuře po perorálním podání nápojů s obsahem zeleného čaje je výrazně vyšší než ojediněle naměřené hodnoty u pacientů ze studie vlivu (vycházíme-li z užití EGCG > 50 mg v poměru k 1 šálku čaje s obsahem cca 50 - 200 mg EGCG).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje o bezpečnosti byly získány s extraktem z listu zeleného čaje vyšší síly přípravku Veregen 15% mast. Nebylo odhaleno žádné zvláštní riziko pro člověka týkající se farmakologické bezpečnosti, genotoxicity a karcinogenního potenciálu (rostlinný přípravek). V konvenčních studiích toxicity po opakovaném podání nebyly pozorovány po použití přípravku Veregen 15% mast žádné účinky, kromě lokálních účinků. Výsledky platí v plné míře i pro nižší sílu přípravku Veregen 10% mast.

Nežádoucí účinky po kožním podání byly omezeny pouze na místo aplikace a zahrnovaly dermální podráždění včetně erytému, edému a zánětlivých reakcí. Závažnost těchto lokálních příznaků klesala s dobou pokračování léčby. Přímá aplikace přípravku Veregen 15% mast do pochvy, která byla testována jako možný neúmyslný způsob podání u lidí, vedla k závažným přechodným lokálním zánětlivým reakcím. Studie na zvířatech prováděné s přípravkem Veregen 15% mast ukázaly možnost senzibilizace kůže.

Nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu u samců potkana po kožním podání a u samic potkana po vaginální aplikaci. Embryofetální vývoj nebyl po vaginální aplikaci u potkana ovlivněn. Po subkutánní injekci se u králíka projevila maternální toxicita vyznačující se výrazným lokálním podrážděním doprovázeným snížením tělesné hmotnosti a příjmu potravy, které vyústily v odpovídající vliv na vývoj plodu (snížená hmotnost plodu a opožděná osifikace). Nebyl nalezen žádný důkaz teratogenity.

Po perorálním podání (žádné kinetické údaje nejsou k dispozici) byly zaznamenány cefalické abnormality (hydrocefalus, zvětšená levá komora a/nebo dilatace plexus choroideus) u jednotlivých plodů všech léčených skupin obou druhů, ale nikoli u kontrolních skupin. Klinický význam není známý. Ve studiích prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů byly po vaginálním podání přípravku Veregen 15% mast pozorovány nežádoucí účinky (maternální toxicita včetně narození mrtvého plodu). Jak patrně z toxikokinetických údajů dostupných pro studie vaginálního a podkožního podání přípravku Veregen 15% mast, účinky pozorované u reprodukční toxicity se vyskytly ve významně vyšších systémových koncentracích ve srovnání s těmi, které byly očekávány u pacientů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bílá vazelína (obsahuje tokoferol-alfa),
bílý vosk, isopropyl-myristát,
oleylalkohol, propylenglykol-
monopalmitostearát.

6.2 Inkompatability

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Po prvním otevření spotřebujte do 6 týdnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá hliníková tuba s bílým HDPE uzávěrem a uzavřeným ústím.
Jedna tuba obsahuje 15 g nebo 30 g masti.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ORNYX OÜ
Ida-Viru maakond, Jõhvi vald
Edise küla, Aiandi keskus 7, 41558
Estonsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

46/048/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

23. 1. 2013/25. 6. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 1. 2025